

論文の内容の要旨

論文題目 ホモアリルアミンおよびピペリジナルカロイドの効率的合成法の開発

氏名 平林 亮治

含窒素化合物には生理活性を有するものが多く知られ、その効率的合成法の開発は、近年の有機合成化学における重要な課題の一つとなっている。そこで筆者は、含窒素化合物の中でも特にホモアリルアミンおよびピペリジナルカロイドに着目し、その新しい効率的な合成法の開発に関して検討を行った。

1. ホモアリルアミンの新規立体選択的合成法の開発

ホモアリルアミンは、含窒素化合物の合成中間体として有用な化合物である。イミンへのアリル金属試薬の求核付加反応は、ホモアリルアミンの最も直接的な合成法と考えられるが、副反応等の問題から必ずしも有効な方法ではなかった。また、従来、イミンやヒドラゾンに対するクロチル金属化合物の求核付加反応では *syn*、*anti* 体の作り分けが困難であった

一方当研究室では、アリルトリクロロシランが DMF 中、触媒を用いずにアルデヒドと反応し高収率で対応するホモアリルアルコールを与えることを既に見出している。このとき、末端に置換基を持つアリルトリクロロシランを用いると、その幾何異性に応じて *syn* や *anti* のホモアリルアルコールが立体特異的に得られる。本反応は溶媒として用いる DMF 以外の活性化剤を必要とせず、またアリル化剤として有害な金属を用いずにケイ素化合物を利用する点、さらに、高収率、高選択性が実現できる点など魅力的な反応である。そこで、アルデヒドに替えてイミンがこの反応に適用できれば、立体選択的なホモアリルアミンの合成法になると考え、検討を開始した。

種々条件検討の結果、イミンのアリルトリクロロシランに対する反応性は低いことがわかった。そこで、イミンに代わる窒素求電子剤の検討を行った結果、ベンゾイルヒドラジンをを用いた場合に対応するホモアリルベンゾイルヒドラジンが収率良く得られることを見出した。ベンゾイ

ルヒドラゾン、アルデヒドから容易に合成可能であり、脂肪族アルデヒド由来のものでも安定に単離が可能で、ほとんどが結晶性の固体であるため取り扱いが容易である。また、付加体のヒ

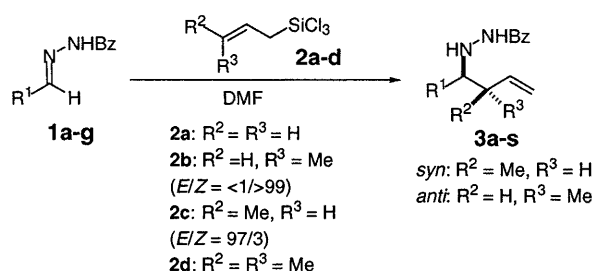
Table 1. Effect of Solvent

run	solvent	time, h	yield, %
1	DMF	2	95
2	HMPA	2	91
3	DMA ^a	18	44
4	THF	18	32
5	CH ₃ CN	18	31
6	CH ₂ Cl ₂	18	29
7	MeOH	18	<1

^a *N,N*-dimethylacetamide.

リトリクロロシランを用いて同様な反応を行った(Table 2)。芳香族アルデヒド由来のベンゾイルヒドラゾンに限らず、 α, β -不飽和アルデヒドや脂肪族アルデヒド由来のベンゾイルヒドラ

Table 2. Stereoselective Reactions of Benzoylhydrazones with Allyltrichlorosilanes



run	R ¹	allyl-silanes	temp, °C	time, h	product	yield, %	syn/anti ^b
1	Ph	2a	rt	1	3a	96	
2	(1a)	2b	0	18	3b	79	1/99
3		2c	0	18	3c	59 ^c	78/22
4	(E)-PhCH=CH	2a	rt	1	3d	90	
5	(1b)	2b	0	18	3e	80	3/97
6		2c	0	18	3f	82	95/5
7		2d	rt	20	3g	48	
8	Ph(CH ₂) ₂	2a	rt	15	3h	77	
9 ^a	(1c)	2b	0	18	3i	68	9/91
10 ^a		2c	0	18	3j	66	92/8
11		2d	rt	20	3k	55	
12	CH ₃ (CH ₂) ₄	2a	rt	13	3l	76	
13 ^a	(1d)	2b	0	18	3m	65	7/93
14 ^a		2c	0	18	3n	67	93/7
15	<i>i</i> -Bu	2a	rt	1	3o	73	
16 ^a	(1e)	2b	0	18	3p	65	7/93
17 ^a		2c	0	18	3q	68	94/6
18	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ (1f)	2a	rt	15	3r	74	
19	<i>t</i> -Bu (1g)	2a	rt	7	3s	77	

^a *i*-Pr₂EtN (0.1 equiv) was added. ^b Determined by ¹H-NMR analysis. ^c 37 % of the starting material was recovered.

ドラジンは、後述するように容易に一級アミンに変換できるため、イミン等価体として用いることができる。

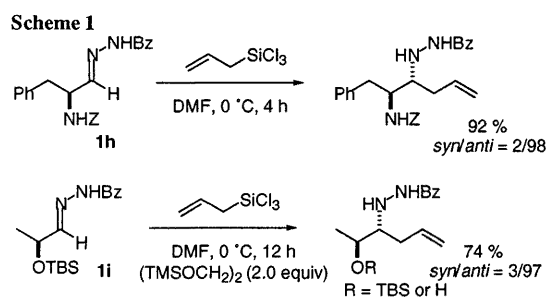
初めに、ベンズアルデヒド由来のベンゾイルヒドラゾン **1a** を用いた場合について、溶媒効果を検討した(Table 1)。DMF、HMPA を用いた場合には良好な収率で反応が進行する一方、塩化メチレンやアセトニトリルなどを用いた場合には収率は低かった。

次に溶媒を DMF とし、他のアルデヒド由来のベンゾイルヒドラゾンや置換基を持つア

リトリクロロシランを用いても良好な収率をもって目的の付加体が得られた(runs 4, 8)。なお、 α, β -不飽和アルデヒド由来のヒドラゾンである **1b** に対する反応は、1, 2-付加が選択的に進行した。

1a、**1b**、**1c** に対するクロチル化に関しては、(Z)-クロチルトリクロロシランを用いた場合には、*anti* の付加体が選択的に得られ、(E)-クロチルトリクロロシランを用いた場合には、*syn* の付加体が優先して得られた。また、ピバルアルデヒドといった嵩高いアルデヒド由来のベンゾイルヒドラゾンを用いた場合にも良好な収率で目的物が得られた(runs 18, 19)。 α 位に酸素官能基や窒素官能基を有するキラルなベンゾイルヒドラゾンを用いたアリル化反応においては、ともに

anti 体の生成物が高いジアステレオ選択性をもって得られることがわかった(Scheme 1)。生成物は、ヨウ化サマリウム(II)を用いて、エピメリ化を伴わず収率良く一級アミンへと変換可能であ



Scheme 2

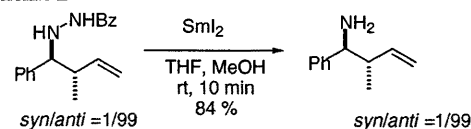
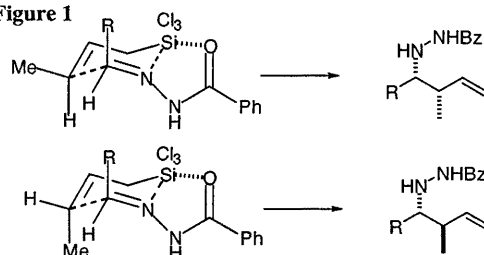


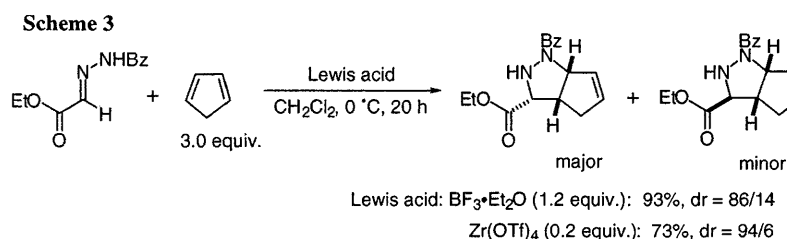
Figure 1



り(Scheme 2)、ホモアリルアミンの新しい立体選択的な合成法を開発することができた。本反応は、Figure 1 に示した遷移状態を経由して進行しているものと考えられる。すなわち、窒素の非共有電子対およびベンゾイル基のカルボニル酸素がケイ素原子に配位した六員環遷移状態である。ヒドラゾンは立体的な要因により *E* の幾何配置をとるため、置換基 R は axial 位に位置することになり、(*Z*)-クロチルトリクロロシランからは *anti*、(*E*)-クロチルトリクロロシランからは *syn* の付加体が選択的に得られるものと考えられる。

2. アシルヒドラゾンとアルケンとの Lewis 酸触媒による[3+2]環化付加反応を利用したピラゾリジン合成

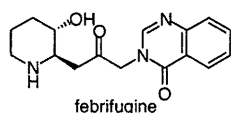
イミン等価体としての利用法に加えて、アシルヒドラゾンのさらなる活用法について検討した。



その結果、ベンゾイルヒドラゾンに対して Lewis 酸存在下、シクロペンタジエンを作用させたところ、[3+2]環化付加反応が円滑に進行し、対応するピラゾリジンが得られることを見出した(Scheme 3)。

このとき、Lewis 酸としてジルコニウムトリフレートを用いると、反応は触媒的に進行した。また、基質としてエンインが適用できることを明らかにした。ヒドラゾンとアルケンとの[3+2]環化付加によるピラゾリジン合成は、従来プロトン触媒によるか熱的な条件において行われていたが、Lewis 酸を用いることにより穏やかな条件下でも環化付加反応が進行することが明らかになり、また本反応の不斉触媒化への可能性を示すことができた。

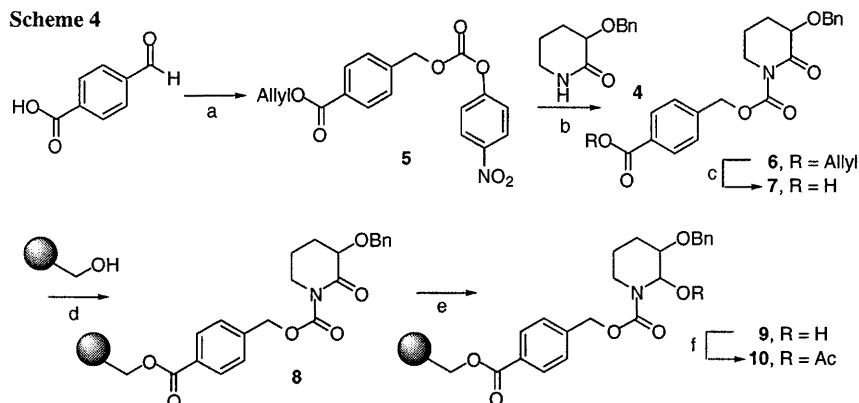
3. Febrifugine 類の固相合成



Febrifugine は、漢方薬「常山」の原料ジョウザンアジサイの根部から得られたアルカロイドであり、抗マラリア活性を示すことが知られている。しかしながら、嘔吐性などの副作用を伴うため、その誘導体化などにより、より副作用の少ない化合物の開発が必要である。当研究室ではすでに febrifugine の最初の不斉全合成を達成し、またピペリジン環への求核置換反応を鍵段階とする別の合成経路も開発している。後者は、Lewis 酸を触媒とした *N*-アシルイミニウムイオン

中間体へのエノラートの付加を経由する経路であり、その前駆体となる *N*-アシル-2-アセトキシピペリジンは様々なエノラートとの求核置換反応に用いることができる。一般に、*N*-アシルイミニウムイオンを用いる炭素骨格形成は含窒素化合物の合成に汎用されている方法であり、その前駆体を高分子に固定化できれば febrifugine やその誘導体の効率的な合成法となるだけでなく、2-置換ピペリジンの一般的かつ効率的な合成法になると考え、検討を行った。

Scheme 4

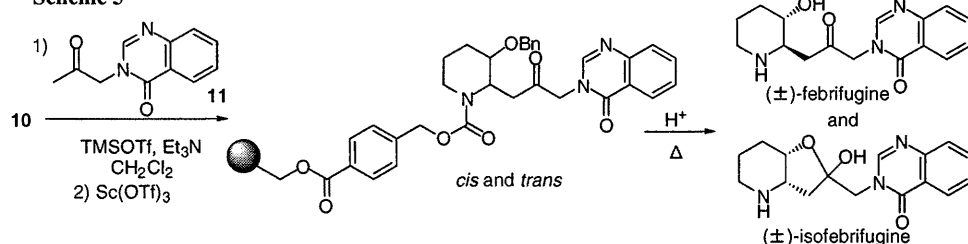


Conditions: (a) i. AllylBr, K_2CO_3 , DMF, 84%; ii. $NaBH_4$, EtOH, 61%; iii. $(p-NO_2)C_6H_4OCOC$, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 81%. (b) BuLi, DMAP, THF, 77%. (c) $Pd(PPh_3)_4$, PPh_3 , pyrrolidine, CH_2Cl_2 , 72%. (d) DIC, HOBT, DMAP, DMF. (e) $LiEt_3BH$, THF. (f) Ac_2O , DMAP, pyridine.

まず、*N*-アシルイミニウムイオン前駆体となる基質の合成を行った (Scheme 4)。テレフタルアルデヒド酸を3段階で炭酸エステル 5 に導き、ラクタムを導入し 6 を得た。6 のアリルエステルをカルボン酸へと変換し、エステル結合を介して高分子上に固定化し 8 を得た。8 をリチウムト

リエチルポロヒドリドにより還元し、生じた水酸基をアセチル化することにより、目的とする高分子固定化 2-アセトキシピペリジン誘導体 10 を得た。10 に対して、Lewis 酸存在下、キナゾ

Scheme 5

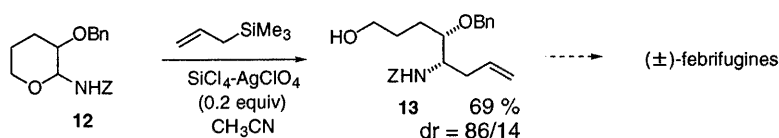


ロン誘導体であるケトン 11 のシリルエノールエーテルを作用させた後、高分子担体からの切り出しと脱保護

を行うことにより、febrifugine とその異性体である isofebrifugine が得られた (Scheme 5)。液相反応の場合と同様に、高いジアステレオ選択性は発現しなかったものの、isofebrifugine は容易に febrifugine へと変換可能であることが知られている。本方法は、他の求核剤の適用により、2-置換ピペリジンのライブラリー構築に利用可能な方法であると考えられる。

4. セミ環状 *N,O*-アセタールの開環アリル化反応

当研究室では、より多様なピペリジナルカロイドの誘導体合成を可能にするため、その新たな合成法として、Lewis 酸存在下における、環外に窒素原子を有するセミ環状 *N,O*-アセタールに対するエノラートによる開環反応を開発している。生成物は、閉環によってピペリジン誘導体へと変換可能である。そこで、本手法を応用し、3 位に置換基を有するセミ環状 *N,O*-アセタールに対する開環アリル化反応を検討した。



検討の結果、**12** に対し、触媒量の四塩化ケイ素と過塩素酸銀から調製される Lewis 酸の存在下、アリルトリメチルシランを作用させたところ、*syn* 体の開環アリル化体 **13** が良好な収率、およびジアステレオ選択性をもって得られた。現在、**13** の febrifugine 類への変換に向けた検討を行っているところである。